·新进展·

心脏巨噬细胞在射血分数保留性心力衰竭中的研究进展

李世龙[1，2]，王贺[1，2*]，周晓宇[1，2]，付蕾[1，2]，赵倬[1，2]，华成俊[1，2]，司春婴[1，2]

1.450000 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院心脏中心 国家区域（中医）心血管诊疗中心
2.450000 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心
*通信作者：王贺，主任医师；E-mail：ewaller@163.com

【摘要】 射血分数保留性心力衰竭（HFpEF）是一种普遍且高度致命的全球性疾病，在心力衰竭患者中所占比例接近 50%，需要创新方法来保护心脏功能并防止 HFpEF 进展。心脏巨噬细胞（CMs）已成为 HFpEF 病理生理学的关键调节因子。CMs 是一个异质性群体，由具有不同谱系起源和基因表达谱的亚群组成。HFpEF 进展的几个关键方面已被证明受 CMs 调节，包括外周免疫细胞的募集、心肌炎症以及心脏电传导。此外，CMs 在调节心脏纤维化、心外膜脂肪组织功能障碍以及心室舒张功能障碍方面起着至关重要的作用。鉴于 CMs 在 HFpEF 病理生理学中的多方面作用，靶向调控 CMs 代表了一种很有前途的治疗策略。因此，本文将从心脏炎症和纤维化、心室舒张功能障碍、心外膜脂肪组织、心脏电传导以及临床干预几个方面对 CMs 与 HFpEF 病理生理机制之间的研究进展进行综述。

【关键词】 射血分数保留型心力衰竭；心力衰竭；心脏巨噬细胞；心外膜脂肪组织
【中图分类号】 R 541.62 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0627

Advances in the Study of Cardiac Macrophages in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

LI Shilong[1，2]，*WANG He*[1，2*]，*ZHOU Xiaoyu*[1，2]，*FU Lei*[1，2]，*ZHAO Zhuo*[1，2]，*HUA Chengjun*[1，2]，*SI Chunying*[1，2]
1.The First Affiliated Hospital of Henan University of CM/Heart Center/National Regional（Traditional Chinese Medicine）Cardiovascular Diagnosis and Treatment Center，Zhengzhou 450000，China
2.The First Affiliated Hospital of Henan University of CM/Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine，Zhengzhou 450000，China
**Corresponding author：WANG He，Chief Physician；E-mail：ewaller@163.com*

【Abstract】 Heart failure with preserved ejection fraction（HFpEF）is a universal and highly fatal global disease，accounting for nearly 50% of patients with heart failure. Innovative methods are needed to protect cardiac function and prevent the progression of HFpEF. Cardiac macrophages（CMs）have emerged as key regulators of the pathophysiology of HFpEF. CMs are a heterogeneous population consisting of subpopulations with distinct lineage origins and gene expression profiles. Several key aspects of HFpEF progression have been shown to be regulated by CMs，including the recruitment of peripheral immune cells，myocardial inflammation，and cardiac electrical conduction. In addition，CMs play a critical role in regulating cardiac fibrosis，epicardial adipose tissue dysfunction，and ventricular diastolic dysfunction. Given the multifaceted roles of CMs in the pathophysiology of HFpEF，targeted regulation of CMs represents a promising therapeutic strategy. Therefore，this article will review the research progress between CMs and the pathophysiological mechanism of HFpEF from the aspects of cardiac inflammation and fibrosis，ventricular diastolic dysfunction，epicardial adipose tissue，cardiac electrical conduction，and clinical intervention.

【Key words】 Heart failure with preserved ejection fraction；Heart failure；Cardiac macrophages；Epicardial adipose tissues

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82274316）；河南省自然科学基金资助项目（232300420273）
引用本文：李世龙，王贺，周晓宇，等. 心脏巨噬细胞在射血分数保留性心力衰竭中的研究进展［J］. 中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0627.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
LI S L，WANG H，ZHOU X Y，et al. Advances in the study of cardiac macrophages in heart failure with preserved ejection fraction［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］.

近年来我国心力衰竭（heart failure，HF）发病率呈上升趋势，射血分数保留型心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）是 HF 中的常见类型，逐渐成为心血管医学面临的挑战之一[1]。HFpEF 的主要症状是左心室舒张功能受损，具有心力衰竭的相关体征和症状，且左心室射血分数（left ventricular ejection faction，LVEF）≥ 50%。患者异质性较高，往往合并肥胖、高血压、糖尿病等多种慢性疾病[2]。最近的流行病学研究表明，全球 HFpEF 的患者数量高达 3 200 万，其年度死亡率约为 15%，我国 HFpEF 特点是合并症较多且死亡率高[3]。随着分子生物学技术在 HFpEF 发病中作用越来越重要，人们开始关注基因组学与蛋白组学对 HFpEF 病理生理过程影响以及其之间的关系。破译 HFpEF 的分子机制，寻找潜在的靶向治疗成为目前 HFpEF 防治研究的热点和难点。

巨噬细胞在心脏免疫细胞群中所占的比例是最大的，其在保持心脏稳态和调整心脏的应激反应上起到了至关重要的角色[4]。心脏巨噬细胞（cardiac macrophages，CMs）在 HFpEF 的生理及病理机制中起到关键作用，如调节心脏炎症反应、调节心室舒张功能、参与心脏电传导等[5-6]。在正常情况下，CMs 在心肌中保持稳定。当心肌受损时，循环中的单核细胞能够迁移到心脏组织，从而产生非驻留巨噬细胞，这些细胞将替代心脏中的大部分驻留巨噬细胞，使得受损区域的炎症能够持续存在[7]。随研究进展，CMs 的分类及其功能得到了进一步的完善，这为 HFpEF 的临床治疗开辟了新的方向。本研究对 CMs 的起源、分类以及 CMs 在 HFpEF 的生理和病理过程中的角色进行了全面的综述，并对当前的研究进展进行了整理和总结，旨在为 HFpEF 的诊断和治疗提供新的目标和方向。

1 CMs

1.1 CMs 的来源及分型

组织巨噬细胞主要来自循环单核细胞，而这些循环单核细胞可以进一步细分为经典活化巨噬细胞（M1）和替代活化巨噬细胞（M^2）。但 M1/M^2 这一概念是由体外研究衍生而来，其不一定能体现出体内所观测到的更为精细的表型。机体内 CMs 的结构较为复杂，异质性较高。CMs 表型可持续存在于生理及病理状态，并非仅为两类极化细胞[8]。

通过对细胞表面趋化因子受体 2（cc chemokinereceptor2，CCR2）的表达进行观察，能够区分不同的 CMs。遗传命运图谱揭示了 CMs 存在两个不同的起源：第一类是在胚胎期和胚胎发育阶段形成的，能够自我维持和再生，这类 CMs 表达 CCR2-，起源于卵黄囊和胎儿单核细胞祖细胞，并在成年期持续存在；另一类 CMs 表达 CCR2+，起源于循环单核细胞，在趋化因子和炎症因子的影响下，外周血中的单核细胞通过细胞膜上的 CCR2 受体，在发育阶段向心脏浸润和分化而形成[9-10]。因此，在心脏内部可以观察到两类巨噬细胞的存在：一种是组织驻留型巨噬细胞，另一种是单核细胞来源的巨噬细胞。此外，基于主要组织相容性复合体 Ⅱ（major histocompatibility complex Ⅱ，MHC Ⅱ）和 CCR2 的表达情况，可以将心脏巨噬细胞划分为 3 个不同的类别：MHC Ⅱ low CCR2-、MHC Ⅱ high CCR2- 及 MHC Ⅱ high CCR2+[11]。

1.2 CMs 的功能

CMs 作为机体内免疫细胞的核心部分，在心血管系统中扮演着重要角色。最初科学家们根据细胞表面的标记物和炎症状态，将激活后的巨噬细胞分类为 M1 型促炎性巨噬细胞和 M^2 型修复性巨噬细胞。M1 与 M^2 型巨噬细胞间的平衡关系在维护心脏的成长、功能和电稳态方面起到了关键作用，而巨噬细胞的表型失衡可能会引发心室的重塑和多种心脏疾病的发生[12-13]。通过对 CMs 表型的深入研究，发现其与 M1/M^2 巨噬细胞有许多相似之处。来自单核细胞的心脏非驻留巨噬细胞（CCR2+CMs）主要与炎症反应和心肌损伤相关。而来自卵黄胚胎的心脏驻留巨噬细胞（CCR2-CMs）不仅具有心脏保护功能，还在心脏修复过程中起到了关键作用[14]。

当炎症发生时，单核细胞会渗透到心脏内部，转变为非驻留的巨噬细胞，这一变化将替代心脏内原有的驻留巨噬细胞。随着年龄的增长，源自成人心脏卵黄囊的驻留巨噬细胞将逐步被源自单核细胞的非驻留巨噬细胞所替代。研究人员在对小鼠进行前瞻性队列实验发现，与年轻患者相比，老年患者出现心血管并发症和死亡概率更高。这在某种程度上暗示，随着人们年龄的逐渐增长，罹患心脏相关疾病的风险也在上升，且这种风险与非驻留巨噬细胞的累积有关[7]。全身性炎症是 HFpEF 相关合并症的核心，CMs 作为免疫调节剂，在心脏受损后的炎症过程中起到了关键作用。CCR2+CMs 可以诱导成纤维细胞生成细胞外基质并对组织进行重塑，这会加剧 HFpEF 心肌的炎症和纤维化。而 CCR2-CMs 则会分泌抗炎细胞因子，以维护附近组织和心脏的正常功能[5]。CMs 已被确定为 HFpEF 发病的主导因素，因此其被视为一个潜在的干预目标。值得注意的是，相较于 CCR2+CMs，CCR2-CMs 展现出了更强的增殖潜力。这意味着大部分增殖性巨噬细胞主要是驻留修复巨噬细胞，而大部分非增殖性巨噬细胞则是由单核细胞浸润的促炎性巨噬细胞所产生。在一个健康的心脏系统中，CMs 主要是由来自胚胎的 CCR2-CMs 控制的，负责清除凋亡的细胞和碎片，从而参与维持心脏的稳定状态。

在心脏遭受损害的情况下，来自单核细胞的 CCR2+CMs 会在心脏组织中聚集。这些心脏巨噬细胞会经历代谢重组，转化为促炎的 M1 型巨噬细胞，并在病理条件下通过释放炎性细胞因子和趋化因子来参与病理性心室重塑过程。当炎症或环境压力信号减弱时，炎性 M1 型巨噬细胞会转变为抗炎 M^2 型巨噬细胞，从而有助于心脏的修复过程[8，15]。简言之，CMs 在维护心脏健康上发挥了至关重要的角色。

2 CMs 与 HF

无论 HF 的原发性疾病如何，炎症和免疫细胞浸润，特别是巨噬细胞的浸润，在 HF 的发病机制中发挥重要作用。CMs 是心脏的一种保护性免疫细胞，在 HF 心脏中大量浸润，这主要依赖于局部巨噬细胞的增殖和来自骨髓及脾脏造血祖细胞的单核细胞的浸润。这些单核细胞是通过经典的 CCL2/CCR2 路径进入远端心肌的，这会导致炎症因子的释放，进一步加重心肌的炎症和纤维化过程[16]。

CMs 同样对适应性心脏重塑的形成和进展产生影响。具体来说，CCR2-CMs 能够通过胰岛素生长样因子 1 的表达来调控心肌细胞的适应性增长。当 CCR2-CMs 被消耗殆尽，心脏的适应性生长就会被消除，这可能导致心肌的不良重塑、心脏的扩张以及严重的心脏功能问题，这进一步证明 CCR2-CMs 是一个重要的保护因子[17]。从另一个角度看，CCR2+CMs 能够释放或生成炎性细胞因子，这会导致心肌细胞受损、细胞死亡和心脏纤维化，从而引发病理性的心室重塑和心脏功能的障碍[18]。因此，CMs 成为了调控适应性心脏重塑过程中的核心介质。

作为 HF 的重要表型，在 HFpEF 动物模型中发现 CMs 浸润增加。HFpEF 小鼠体内，CMs 的数量增加了两倍，这与骨髓和脾脏中 CCR2+ 单核细胞数量的增加有关，从而导致 CCR2+CMs 依赖性地迁移到心脏，加剧了 HFpEF 的症状[19-20]。总体来说，CCR2-CMs 在平衡心脏结构重塑和减缓 HF 发展过程中起到了不可替代的角色。维持或提升 CCR2-CMs 的功能可能会为当前 HF 的治疗方法带来创新的选择。

3 CMs 在 HFpEF 中的作用

3.1 CMs 与心脏炎症和纤维化

HFpEF 患者体内促炎细胞因子水平的增加与其不良的临床效果之间存在着显著的联系，这表明炎症是伴随 HFpEF 的整个发生和发展过程的。目前在临床上，抗炎疗法已经被认为是预防和治疗 HFpEF 的有效方法之一。研究人员已经开始尝试利用 sGC 激活剂、磷酸二酯酶 -5 抑制剂和 NO 诱导剂来对 NO-cGMP-PKG 信号通路进行干预。这些干预措施在增强心肌细胞功能、减少炎症和氧化应激以及增强 sGC-PKG 信号传导方面均显示出积极效果，表明其可能成为 HFpEF 患者的潜在治疗选择[21-23]。

CMs 是心脏发育、组织稳态及损伤修复过程的关键介质，参与细胞凋亡和吞噬坏死组织。单细胞测序方法揭示，HFpEF 中的多种细胞种类（特别是 CMs）在数量和转录特性上都经历了显著变化[6]。在心脏受损后，细胞释放了众多与损伤有关的分子模式（damage associated molecular patterns，DAMPs）。其利用 RAGE、TLR2 和 TLR4 这些特定的受体来发送信号，目的是迅速募集 CMs，而 CMs 可产生显著的表型与功能改变。约 30 min 后，Ly6Chigh 单核细胞通过 CCL2/CCR2 信号传导浸润至心脏，并进一步分化成巨噬细胞。这些物质能够触发一连串强烈的无菌性炎症反应，并生成多种炎症相关因子，从而加剧心肌的炎症状况[24，25]。此外，CCR2+ CMs 富含 NLRP3 炎性小体，可通过 NLRP3 分泌大量 IL-1β，从而进一步恶化心脏的炎症程度[26]。ZHANG NING 等[27]在 HFpEF 小鼠实验模型中观察到 C-X-C 趋化因子受体 4（CXC chemokine receptor type 4，CXCR4）在 HFpEF 高血压患者中显著增加；研究进一步证实，CXCR4 的存在缺陷可以有效地抑制 HFpEF 小鼠 CCR2+ CMs 浸润和炎性反应，从而有助于改进 HFpEF 的心脏功能。

心脏受损后期，巨噬细胞 Ly6Chigh 逐渐向 Ly6Clow 转变。在这个阶段，大量的转化生长因子-β1（transforming growth factor-β，TGF-β1）被生成。这促使心脏的成纤维细胞向肌成纤维细胞转变，继而产生大量的纤维组织，预防心脏破裂[28-30]，但纤维组织的过量生成导致心脏纤维化。心脏纤维化被视为 HFpEF 的关键难题，在 HFpEF 的病理过程中，免疫细胞与成纤维细胞的交互作用起到了至关重要的作用，这一“对话”正是推动静息状态下的成纤维细胞转化为活跃肌成纤维细胞的最重要力量[31]。临床前 HFpEF 模型可见 CMs 及中性粒细胞群扩增。当心肌细胞遭受损害或各类心脏疾病导致细胞坏死，会触发内源性的危险信号，导致 DAMP 大量释放，从而激活模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）。PRRs 随即和 DAMPs 结合，并通过 NF-κB 信号通路分泌大量炎性细胞因子触发炎症，包括 TNF-α、MCP-1、IL-1β 等。其中，MCP-1 会与单核细胞膜受体 CCR2 结合，使其浸润到心脏中，成为 CCR2+CMs[32]。一方面，CCR2-CMs 被 CCR2+CMs 所取代；另一方面，心脏成纤维细胞被激活，向肌成纤维细胞转变，继而生成大量胶原纤维引起心脏纤维化。因此，抑制 CCR2+CMs 的浸润，并促进 CCR2-CMs 的增殖和活化，是预防心脏过度纤维化、解

决不良心脏重塑和改善 HFpEF 的关键手段。

3.2 CMs 与心室舒张功能障碍

心肌炎症有可能损害冠状动脉微血管的内皮功能，并增加黏附分子的表达，这将有利于巨噬细胞对心肌的浸润和胶原蛋白的累积。此外，炎症还可能干扰一氧化氮和环磷酸鸟苷酸的生物可用性，从而引发心肌细胞的肥大和僵硬现象[33]。僵硬的心肌细胞与巨噬细胞介导的间质纤维化共同作用，损害了心室舒张功能，心室舒张功能障碍主要表现为主动松弛的异常和室壁运动的僵硬。侵入性血流动力学的研究结果显示，HFpEF 患者往往会出现舒张功能严重受损和室壁张力相对较高的情况[34]。对 HFpEF 动物模型进行单细胞 RNA 测序分析，以评估 CMs 与舒张功能障碍的关系。研究结果揭示，影响心脏的主要免疫细胞种类包括四个由常驻和单核细胞衍生的巨噬细胞亚群[6]。代谢失调会直接影响 CMs 中炎症基因的激活，进一步对肥大、纤维化和自噬等生物通路产生影响，从而导致心室舒张功能出现障碍。

CMs 作为心脏的关键免疫细胞，在心室舒张功能调控的过程中扮演着不可或缺的角色。ZHU SI-MENG 等[35]发现，高脂喂养的小鼠会导致代谢失调和肥胖，这会引发严重的纤维化和舒张功能问题。收集小鼠心脏并对 CMs 进行分析，结果显示 CMs 中的炎症途径发生了显著的变化，并引发代谢功能障碍，这表明在 HFpEF 中代谢失调与 CMs 交织在一起。进一步研究发现，通过特异性敲除 HFpEF 临床前模型巨噬细胞中的促纤维化分子白细胞介素 -10，可以显著改善模型的舒张功能障碍，并减少纤维化程度[36]；髓特异性 CXCR4 缺陷阻碍了 HFpEF 小鼠 CMs 浸润和炎症反应，从而改善心脏纤维化和舒张功能[27]；异丙肾上腺素注射诱导交感神经应激可导致应激性心肌病，主要机制就是交感神经过度刺激诱导 CMs 的活化和心肌炎症，导致心肌细胞 NADPH 氧化酶 4 依赖性活性氧介导的纤维化和舒张功能受损[37]。这些数据揭示，CMs 的增长和其表型的改变可能成为治疗心脏纤维化和舒张功能损伤的主要目标。

3.3 CMs 与心外膜脂肪组织

流行病学的研究数据揭示，高达 80% 的 HFpEF 患者同时存在肥胖问题，这些肥胖患者的糖和脂代谢失调可能导致体内长时间的慢性代谢性炎症[38]。心外膜脂肪组织（epicardial adipose tissue，EAT）是位于心肌和心包之间的组织，与心肌共享一个微循环系统[39]。在 HFpEF 患者中，EAT 的厚度有了明显的增加，这对心脏的收缩、舒张以及代谢功能造成了损害。EAT 代谢失调会释放大量的促炎性脂肪因子，这些因子通过旁分泌和自分泌机制进入心肌组织。通过对 CCR2 的招募与诱导，单核细胞会经历表型的变化，释放炎性因子，从而增加心肌炎症反应，导致细胞肥厚和纤维化[40]。近年来，依据临床医学和循证医学的相关证据，国内外指南推荐使用胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂和钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等药物来治疗 HFpEF。二者能够通过减少 EAT 体积来逆转 EAT 的代谢功能障碍，从而抑制促炎脂肪因子的释放，有效地缓解 HFpEF 的炎症和纤维化[41]。

在功能失调的 EAT 诱导 HFpEF 的过程中，CCR2+CMs 的募集和表型转换是至关重要的环节。研究发现，当 EAT 的厚度过大时，会释放大量的脂肪炎症因子来吸引单核细胞。在 CCR2 的影响下，这些细胞会发生表型的转变，导致固有心肌中的 CCR2+CMs 炎症反应增强，从而加剧心肌的炎症反应并加速心肌纤维化的进程[42-43]。EAT 生物学和心肌细胞功能之间的密切联系支持以 EAT 靶向治疗来防止 HFpEF 的发展。首先，直接移除肥胖大鼠的 EAT，发现可以增强心肌梗死后的心肌收缩能力[44]；并且临床病例报告也表明，当人类移除 EAT 后，其舒张功能得到了显著的提升[45]；饮食或者耐力训练引起的体重下降造成 EAT 量下降，同时还会使心脏代谢特征得到进一步的改善。除了直接去除 EAT，通过优化 EAT 中的脂肪因子分泌，也可以降低 CCR2+CMs 引发的心肌炎症。2003 年，YANG 及其团队在人类网膜脂肪 cDNA 文库中鉴定出了网膜素 -1（omentin-1），Omentin-1 在 EAT 中有大量的表达，是最近被发现的一种心脏的保护性脂肪因子；EAT 分泌的 Omentin-1 能够通过刺激 CMs 中的腺苷酸活化蛋白激酶进行磷酸化，从而抑制动脉粥样硬化斑块内的炎性细胞因子表达和巨噬细胞的浸润[46]，并且 HFpEF 患者中 Omentin-1 降低，被视为老年患者 HFpEF 发生发展的有价值的生物标志物[47]。由此可见，EAT 代谢及功能障碍，分泌的脂肪因子发生变化，继而诱发 CCR2+CMs 浸润，加重心肌细胞炎症反应和纤维化，最终导致 HEpEF 的发生、发展。

3.4 CMs 与心脏电传导

动作电位的产生和传导是心脏的一个重要特征。当心肌受到损伤或缺血时，可引起心室率减慢、心率加快、心律失常等一系列病理生理变化[48]。心脏电传导活动受多重因素影响，在小鼠和人类的心脏房室结中存在大量的 CMs，CMs 通过与房室结心肌细胞的缝隙连接，增强了心肌细胞之间的交流，并在电传导调节上发挥了关键作用。对于 HFpEF 后心脏功能的恢复是非常关键的。

近期研究揭示，在心脏房室结内，巨噬细胞不仅数量众多，而且与心肌细胞的动作电位高度一致，心肌细胞的去极化会诱导巨噬细胞的去极化[49]。另一方面，巨噬细胞的电活动会对心肌细胞的动作电位产生显著的影响，这包括降低静息电位的负振幅、缩短动作电位的

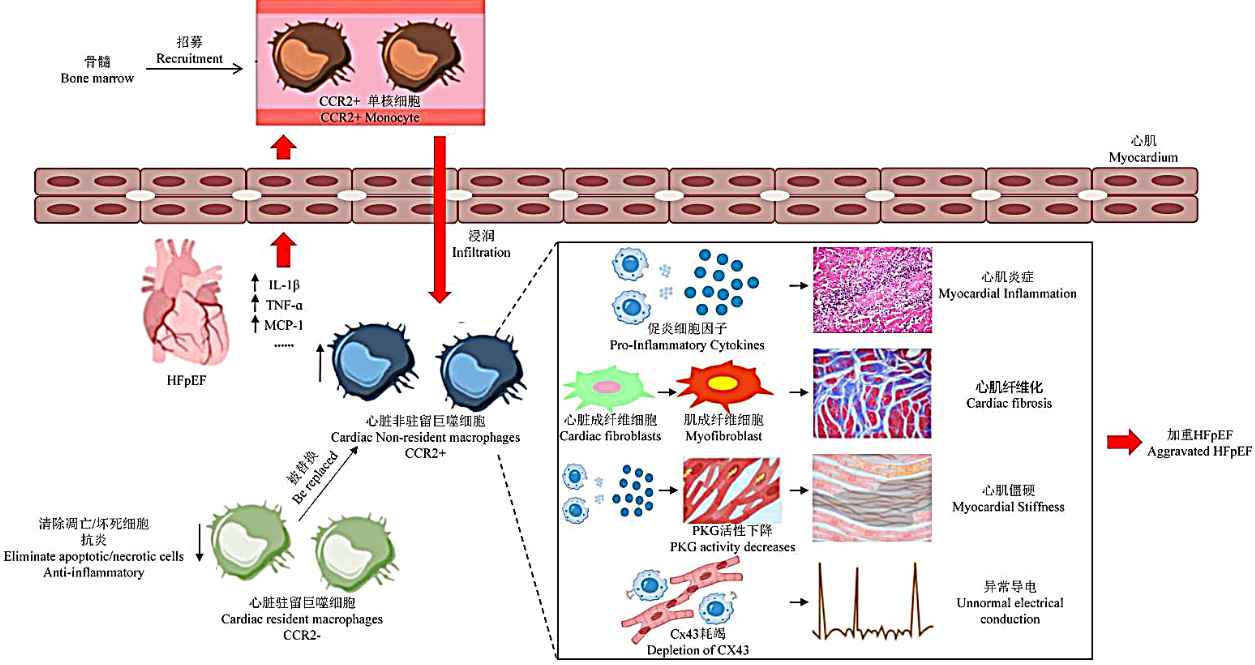
持续时间和不应期,从而提高心肌细胞的导电能力[50-51]。HULSMANS 及其团队已经证实,在房室结中存在大量的 CMs,这些 CMs 是通过含有连接蛋白 43(connexin43,Cx43)的间隙连接与心肌细胞连接的,并有助于心脏的电传导[52]。当巨噬细胞中的 Cx43 缺失时,其能够中断巨噬细胞与心肌细胞间的电相互作用和通讯[53],继而引起心腔内压力增加和心肌收缩力降低。CMs 生成的双调蛋白在调控心肌细胞内 Cx43 的磷酸化和易位过程中起到了至关重要的作用。在 CMs 内,双调蛋白的缺乏会引发间隙连接的混乱,这进一步可能导致在急性应激阶段出现致命的心律失常[54]。此外,当巨噬细胞被激活时,其释放的促炎细胞因子能够对心脏的电活动产生影响,并导致心脏电结构的重塑[55]。这些研究表明,在 HFpEF 中维持正常的心脏电传导需要 CMs。

4 心脏巨噬细胞在 HFpEF 临床治疗干预中的作用

目前针对 HFpEF 免疫治疗的临床试验主要基于炎性细胞因子,包括 IL-1、IL-6、CCL2 等因子[20]。这些细胞因子被认为是 CCR2+CMs 的关键生物标记物,一些旨在抑制或阻断这些炎性细胞因子的抗炎药物或抗体已经开发出来,用于 HFpEF 的治疗。一项临床实验结果显示,使用 IL-1α 受体拮抗剂阿那白滞素可以改善类风湿性关节炎患者的动脉硬度和微血管炎症,进而抑制患者心肌变形,防止向 HFpEF 进展[56]。此外,在两项针对 HFpEF 患者的小型临床研究中,阿那白滞素的治疗方法有效缓解了 HFpEF 患者的炎症反应和舒张功能障碍[57,58]。IL-6 具有调控心肌细胞和巨噬细胞的能力,在 HFpEF 的发病机制中扮演着关键角色[59]。一项随机对照临床实验结果显示,他汀类药物能够降低 IL-6 的表达水平,进而有助于改善 HFpEF 患者的预后情况[60]。美国国立卫生研究院所进行的临床实验也支持采用抑制 HFpEF 患者 IL-6 的治疗方法可以有效改善其临床状况[61]。秋水仙碱是一种广谱抗炎药,能够抑制 IL-1、IL-6 以及 CCL2 的生成,因此在 HFpEF 治疗中显示出一定的临床应用和治疗前景。一项临床实验发现使用秋水仙碱治疗可以降低全身的炎症反应,并改善 HFpEF 患者的左心室舒张功能[62]。此外,一项专门针对巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)的临床实验表明,MIF 能够改善 HFpEF 患者的炎症状态,从而降低死亡率[63]。综合考虑,细胞因子和趋化因子在 CMs 的表型转换中发挥关键作用。在 HFpEF 中,CCR2+CMs 会加剧心肌的炎症和纤维化过程。抑制 CCR2+CMs 相关生物标记物的表达在 HFpEF 的治疗中具有潜在的临床意义,可能为治疗这一疾病开辟新的途径。通过靶向这些因子,能够有效地干预CMs表型的转变,减轻心脏结构和功能的改变,从而提供更有效的治疗策略。

5 总结与展望

鉴于目前在 HFpEF 领域的重要实验和临床研究成果,将 CMs 作为治疗 HFpEF 的策略具有进一步研究的



注:HFpEF= 射血分数保留性心力衰竭,IL-1β = 白介素 -1β,TNF-α = 肿瘤坏死因子 -α,MCP-1= 单核细胞趋化蛋白 -1。

图 1 心脏巨噬细胞在 HFpEF 中的作用机制示意图

Figure 1 Schematic diagram of the mechanism of action of cardiac macrophages in HFpEF

价值。本文从 CMs 分型及功能、CMs 与心脏炎症及纤维化、CMs 与心室舒张功能障碍、CMs 与心外膜脂肪组织、CMs 与心脏电传导以及 CMs 在 HFpEF 临床治疗干预中的作用共 6 个方面总结目前 CMs 在 HFpEF 中的作用。

虽然在 CMs 领域已经取得了显著的进步，但依然面临着一些限制和考验。首先，目前尚无特定的生物标记物能够区分巨噬细胞的有益与有害表型。现有的生物标志物主要是基于巨噬细胞分泌的细胞因子和趋化因子[20]，其中 CCR2 是最常用于区分非驻留巨噬细胞和驻留心脏巨噬细胞的生物标志物，但不是区分有益或有害巨噬细胞的良好分子标志物[64]。其次，虽然针对病理相关的心脏巨噬细胞或调整其功能的方法具有极大的治疗前景，但目前缺乏专门针对组织或器官巨噬细胞，尤其是心脏巨噬细胞的有效药物递送系统。最后，目前用于心脏巨噬细胞的体外和体内实验模型过于简化，无法准确模拟患者心脏巨噬细胞的异质性和可塑性的复杂病理环境，这使得实验结果很难转化为实际的临床应用[65]。在未来的心脏巨噬细胞研究中，战胜这些难题和挑战将是我们的核心目标。

因此，更深入地了解心脏组织损伤和修复过程中 CMs 的生物标志物、有效药物递送系统和心脏巨噬细胞可塑性将有助于提升心脏组织修复能力，以改善 HFpEF 患者的预后。通过干预 CMs 的表性转换，有望为 HFpEF 防治提供新的治疗方法。

表 1 心脏巨噬细胞对 HFpEF 病理生理学过程的影响。
Table 1 Effects of cardiac macrophages on the pathophysiological processes of HFpEF.

项目	心脏驻留巨噬细胞	心脏非驻留巨噬细胞
心肌炎症	释放抑炎性细胞因子，减轻心肌炎症	释放促炎性细胞因子，加剧心肌炎症
心肌纤维化	抑制心脏纤维化、解决不良心脏重塑	促进心脏纤维化、导致不良心脏重塑
心室舒张功能	改善心室舒张功能以及心肌细胞僵硬程度	加剧心室舒张功能障碍以及心肌细胞僵硬程度
心外膜脂肪组织	改善心外膜脂肪促织代谢及功能障碍	加剧心外膜脂肪组织代谢及功能障碍
心脏电传导	维持正常的心脏电传导	导致异常的心脏电传导

作者贡献：李世龙负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；王贺和司春婴负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责；周晓宇和付蕾负责研究资料的收集与整理；赵倬和华成俊负责论文审阅及修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] PFEFFER M A，SHAH A M，BORLAUG B A. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective [J]. Circ Res，2019，124（11）：1598-1617. DOI：10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.

[2] BORLAUG B A，SHARMA K，SHAH S J，et al. Heart failure with preserved ejection fraction JACC scientific statement [J]. J Am Coll Cardiol，2023，81（18）：1810-1834. DOI：10.1016/j.jacc.2023.01.049.

[3] CAI A P，QIU W D，ZHOU Y L，et al. Clinical characteristics and 1-year outcomes in hospitalized patients with heart failure with preserved ejection fraction：results from the China Cardiovascular Association Database-Heart Failure Center Registry [J]. Eur J Heart Fail，2022，24（11）：2048-2062. DOI：10.1002/ejhf.2654.

[4] KOPECKY B J，LAVINE K J. Cardiac macrophage metabolism in health and disease [J]. Trends Endocrinol Metab，2024，35（3）：249-262. DOI：10.1016/j.tem.2023.10.011.

[5] LAFUSE W P，WOZNIAK D J，RAJARAM M V S. Role of cardiac macrophages on cardiac inflammation，fibrosis and tissue repair [J]. Cells，2020，10（1）：51. DOI：10.3390/cells10010051.

[6] PANICO C，FELICETTA A，KUNDERFRANCO P，et al. Single-cell RNA sequencing reveals metabolic stress-dependent activation of cardiac macrophages in a model of dyslipidemia-induced diastolic dysfunction [J]. Circulation，2024，150（19）：1517-1532. DOI：10.1161/circulationaha.122.062984.

[7] HU S Y，YANG M，HUANG S M，et al. Different roles of resident and non-resident macrophages in cardiac fibrosis [J]. Front Cardiovasc Med，2022，9：818188. DOI：10.3389/fcvm.2022.818188.

[8] KANG M J，JIA H，FENG M，et al. Cardiac macrophages in maintaining heart homeostasis and regulating ventricular remodeling of heart diseases [J]. Front Immunol，2024，15：1467089. DOI：10.3389/fimmu.2024.1467089.

[9] LIU K，JIN H W，TANG M X，et al. Lineage tracing clarifies the cellular origin of tissue-resident macrophages in the developing heart [J]. J Cell Biol，2022，221（6）：e202108093. DOI：10.1083/jcb.202108093.

[10] SREEJIT G，FLEETWOOD A J，MURPHY A J，et al. Origins and diversity of macrophages in health and disease [J]. Clin Transl Immunology，2020，9（12）：e1222. DOI：10.1002/cti2.1222.

[11] JIA D L，CHEN S Q，BAI P Y，et al. Cardiac resident macrophage-derived legumain improves cardiac repair by promoting clearance and degradation of apoptotic cardiomyocytes after myocardial infarction [J]. Circulation，2022，145（20）：1542-1556. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057549.

[12] WYNN T A，VANNELLA K M. Macrophages in tissue repair，regeneration，and fibrosis [J]. Immunity，2016，44（3）：450-462. DOI：10.1016/j.immuni.2016.02.015.

[13] 李世龙，王贺，曹英杰. NF-κB 信号通路介导巨噬细胞参与心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. 中国比较医学杂志，2024，34（4）：139-146. DOI：10.3969/j.issn.1671-7856.2024.04.017.

[14] WANG Z，LU Y L，ZHAO W T，et al. Distinct origins and functions of cardiac orthotopic macrophages [J]. Basic Res Cardiol，2020，115（2）：8. DOI：10.1007/s00395-019-0769-

3.

[15] BAJPAI G, BREDEMEYER A, LI W J, et al. Tissue resident CCR2- and CCR2+ cardiac macrophages differentially orchestrate monocyte recruitment and fate specification following myocardial injury [J]. Circ Res, 2019, 124(2): 263-278. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314028.

[16] WANG K Y, SUN X Q, SUN Y, et al. Transcriptional regulation of macrophages in heart failure [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1148041. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1148041.

[17] ZAMAN R, HAMIDZADA H, KANTORES C, et al. Selective loss of resident macrophage-derived insulin-like growth factor-1 abolishes adaptive cardiac growth to stress [J]. Immunity, 2021, 54(9): 2057-2071.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.07.006.

[18] ALVAREZ-ARGOTE S, O'MEARA C C. The evolving roles of cardiac macrophages in homeostasis, regeneration, and repair [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 7923. DOI: 10.3390/ijms22157923.

[19] DEBERGE M, SHAH S J, WILSBACHER L, et al. Macrophages in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J]. Trends Mol Med, 2019, 25(4): 328-340. DOI: 10.1016/j.molmed.2019.01.002.

[20] HANNA A, FRANGOGIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6): 849-863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0.

[21] KOLIJN D, KOVÁCS Á, HERWIG M, et al. Enhanced cardiomyocyte function in hypertensive rats with diastolic dysfunction and human heart failure patients after acute treatment with soluble guanylyl cyclase (sGC) activator [J]. Front Physiol, 2020, 11: 345. DOI: 10.3389/fphys.2020.00345.

[22] KRAMER T, DUMITRESCU D, GERHARDT F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension [J]. Int J Cardiol, 2019, 283: 152-158. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.078.

[23] CAI Z L, WU C C, XU Y, et al. The NO-cGMP-PKG axis in HFpEF: from pathological mechanisms to potential therapies [J]. Aging Dis, 2023, 14(1): 46-62. DOI: 10.14336/AD.2022.0523.

[24] LI W J, GOLDSTEIN D R, KREISEL D. Intravital 2-photon imaging, leukocyte trafficking, and the beating heart [J]. Trends Cardiovasc Med, 2013, 23(8): 287-293. DOI: 10.1016/j.tcm.2013.04.002.

[25] LI W J, HSIAO H M, HIGASHIKUBO R, et al. Heart-resident CCR2+ macrophages promote neutrophil extravasation through TLR9/MyD88/CXCL5 signaling [J]. JCI Insight, 2016, 1(12): e87315. DOI: 10.1172/jci.insight.87315.

[26] DENG Y, XIE M D, LI Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β-hydroxybutyrate mitigates HFpEF [J]. Circ Res, 2021, 128(2): 232-245. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317933.

[27] ZHANG N, MA Q C, YOU Y Y, et al. CXCR4-dependent macrophage-to-fibroblast signaling contributes to cardiac diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3): 1271-1287. DOI: 10.7150/ijbs.65802.

[28] SHINDE A V, FRANGOGIANNIS N G. Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair [J]. J Mol Cell Cardiol, 2014, 70: 74-82. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.11.015.

[29] DOBACZEWSKI M, CHEN W, FRANGOGIANNIS N G. Transforming growth factor (TGF)-β signaling in cardiac remodeling [J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(4): 600-606. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.

[30] PANIZZI P, SWIRSKI F K, FIGUEIREDO J L, et al. Impaired infarct healing in atherosclerotic mice with Ly-6C(hi) monocytosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(15): 1629-1638. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.08.089.

[31] MENG X M, WANG S, HUANG X R, et al. Inflammatory macrophages can transdifferentiate into myofibroblasts during renal fibrosis [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(12): e2495. DOI: 10.1038/cddis.2016.402.

[32] WEN J X, GUAN Y, NIU H, et al. Targeting cardiac resident CCR2+ macrophage-secreted MCP-1 to attenuate inflammation after myocardial infarction [J]. Acta Biomater, 2024: S1742-7061(24)00469-0. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.08.025.

[33] KOLIJN D, PABEL S, TIAN Y N, et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase Gα oxidation [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(2): 495-507. DOI: 10.1093/cvr/cvaa123.

[34] REDDY Y N V, ANDERSEN M J, OBOKATA M, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(2): 136-148. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.

[35] ZHU S M, LIU Y J, XIA G F, et al. Modulation of cardiac resident macrophages immunometabolism upon high-fat-diet feeding in mice [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1371477. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1371477.

[36] HULSMANS M, SAGER H B, ROH J D, et al. Cardiac macrophages promote diastolic dysfunction [J]. J Exp Med, 2018, 215(2): 423-440. DOI: 10.1084/jem.20171274.

[37] VENDROV A E, XIAO H, LOZHKIN A, et al. Cardiomyocyte NOX4 regulates resident macrophage-mediated inflammation and diastolic dysfunction in stress cardiomyopathy [J]. Redox Biol, 2023, 67: 102937. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102937.

[38] BORLAUG B A, JENSEN M D, KITZMAN D W, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets [J]. Cardiovasc Res, 2023, 118(18): 3434-3450. DOI: 10.1093/cvr/cvac120.

[39] DOUKBI E, SOGHOMONIAN A, SENGENÈS C, et al. Browning epicardial adipose tissue: friend or foe? [J]. Cells, 2022, 11(6): 991. DOI: 10.3390/cells11060991.

[40] MUKHERJEE A G, RENU K, GOPALAKRISHNAN A V, et al. Epicardial adipose tissue and cardiac lipotoxicity: a review [J]. Life Sci, 2023, 328: 121913. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121913.

[41] BANERJEE M. Epicardial fat paradox and differential effects of

GLP-1 receptor agonists across heart failure phenotypes [J]. Circ Heart Fail, 2023, 16 (12): e010966. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010966.

[42] VARGA I, KYSELOVIČ J, GALFIOVA P, et al. The non-cardiomyocyte cells of the heart. their possible roles in exercise-induced cardiac regeneration and remodeling [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 999: 117-136. DOI: 10.1007/978-981-10-4307-9_8.

[43] ABE I, TESHIMA Y, KONDO H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2018, 15 (11): 1717-1727. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.06.025.

[44] KANG K W, KO J Y, LEE H, et al. Surgically metabolic resection of pericardial fat to ameliorate myocardial mitochondrial dysfunction in acute myocardial infarction obese rats [J]. J Korean Med Sci, 2022, 37 (9): e55. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e55.

[45] SMAIL H, BACIU A, DACHER J N, et al. Surgical resection of circumferential epicardial adipose tissue hypertrophy: Case report and systematic review of the literature [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 151 (2): e27-30. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.083.

[46] LIN X Z, SUN Y, YANG S W, et al. Omentin-1 modulates macrophage function via integrin receptors αvβ3 and αvβ5 and reverses plaque vulnerability in animal models of atherosclerosis [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 757926. DOI: 10.3389/fcvm.2021.757926.

[47] SU Z J, TIAN S Y, LIANG W, et al. Association between omentin-1 and heart failure with preserved ejection fraction in Chinese elderly patients [J]. Clin Cardiol, 2023, 47 (2): e24181. DOI: 10.1002/clc.24181.

[48] NGUYÊN U C, VERZAAL N J, VAN NIEUWENHOVEN F A, et al. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization therapy [J]. Europace, 2018, 20 (12): 1898-1909. DOI: 10.1093/europace/euy035.

[49] COX C B, CASTRO M, BROWN T L, et al. IL-10 and TGF-β increase connexin-43 expression and membrane potential of HL-1 cardiomyocytes coupled with RAW 264.7 macrophages [J]. Immunohorizons, 2022, 6 (6): 334-343. DOI: 10.4049/immunohorizons.2100104.

[50] SIMON-CHICA A, WÜLFERS E M, KOHL P. Nonmyocytes as electrophysiological contributors to cardiac excitation and conduction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2023, 325 (3): H475-H491. DOI: 10.1152/ajpheart.00184.2023.

[51] NICOLÁS-ÁVILA J A, HIDALGO A, BALLESTEROS I. Specialized functions of resident macrophages in brain and heart [J]. J Leukoc Biol, 2018, 104 (4): 743-756. DOI: 10.1002/JLB.6MR0118-041R.

[52] HULSMANS M, CLAUSS S, XIAO L, et al. Macrophages facilitate electrical conduction in the heart [J]. Cell, 2017, 169 (3): 510-522.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2017.03.050.

[53] SILVESTRE J S, VANDECASTEELE G. Heart rate: when macrophages hit the note [J]. Med Sci, 2018, 34 (10): 820-823. DOI: 10.1051/medsci/2018207.

[54] SUGITA J, FUJIU K, NAKAYAMA Y, et al. Cardiac macrophages prevent sudden death during heart stress [J]. Nat Commun, 2021, 12 (1): 1910. DOI: 10.1038/s41467-021-22178-0.

[55] SUN Z W, ZHOU D C, XIE X D, et al. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation [J]. Basic Res Cardiol, 2016, 111 (6): 63. DOI: 10.1007/s00395-016-0584-z.

[56] IKONOMIDIS I, TZORTZIS S, LEKAKIS J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis [J]. Heart, 2009, 95 (18): 1502-1507. DOI: 10.1136/hrt.2009.168971.

[57] VAN TASSELL B W, BUCKLEY L F, CARBONE S, et al. Interleukin-1 blockade in heart failure with preserved ejection fraction: rationale and design of the Diastolic Heart Failure Anakinra Response Trial 2 (D-HART2) [J]. Clin Cardiol, 2017, 40 (9): 626-632. DOI: 10.1002/clc.22719.

[58] VAN TASSELL B W, TRANKLE C R, CANADA J M, et al. IL-1 blockade in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Circ Heart Fail, 2018, 11 (8): e005036. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005036.

[59] MAUER J, CHAURASIA B, GOLDAU J, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin [J]. Nat Immunol, 2014, 15 (5): 423-430. DOI: 10.1038/ni.2865.

[60] ALEHAGEN U, BENSON L, EDNER M, et al. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 [J]. Circ Heart Fail, 2015, 8 (5): 862-870. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002143.

[61] ALOGNA A, KOEPP K E, SABBAH M, et al. Interleukin-6 in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. JACC Heart Fail, 2023, 11 (11): 1549-1561. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.06.031.

[62] SHCHENDRYGINA A, RACHINA S, CHERKASOVA N, et al. Colchicine in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: rationale and design of a prospective, randomised, open-label, crossover clinical trial [J]. Open Heart, 2023, 10 (2): e002360. DOI: 10.1136/openhrt-2023-002360.

[63] LUEDIKE P, ALATZIDES G, PAPATHANASIOU M, et al. Predictive potential of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [J]. Eur J Med Res, 2018, 23 (1): 22. DOI: 10.1186/s40001-018-0321-1.

[64] KIM A J, XU N, YUTZEY K E. Macrophage lineages in heart valve development and disease [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117 (3): 663-673. DOI: 10.1093/cvr/cvaa062.

[65] HITSCHERICH P, LEE E J. Crosstalk between cardiac cells and macrophages postmyocardial infarction: insights from in vitro studies [J]. Tissue Eng Part B Rev, 2021, 27 (5): 475-485. DOI: 10.1089/ten.TEB.2020.0198.

(收稿日期：2024-09-10；修回日期：2025-01-10)
(本文编辑：赵跃翠)